

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/202567>

Please be advised that this information was generated on 2019-06-02 and may be subject to change.

Een persoonlijk verhaal

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. PETER-BRAM 'T HOEN

in au
gurele
rede

change perspective

Radboud Universiteit



INAUGURELE REDE

PROF. DR. PETER-BRAM 'T HOEN



Elke patiënt is uniek en heeft zijn eigen verhaal. Dit vraagt om een persoonsgerichte behandeling. De grootschalige moleculaire en klinische gegevens die beschikbaar zijn voor een patiënt kunnen een deel van dit persoonlijke verhaal vertellen. Maar het verhaal dat deze *big data* vertellen is complex en niet te

begrijpen zonder geavanceerde computeranalyses. Peter-Bram 't Hoen gaat methoden ontwikkelen voor de analyse van deze gegevens. In zijn oratie schetst hij het potentieel van *personalised medicine*, maar ook de uitdagingen van deze aanpak aan de hand van zijn persoonlijke ervaringen als onderzoeker.

Peter-Bram 't Hoen studeerde Biochemie en Farmacochemie aan de Vrije Universiteit Amsterdam. Hij promoveerde in 2002 aan de Universiteit Leiden. Aansluitend werkte hij als postdoctoraal onderzoeker bij de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum aan onderzoek naar de mechanismen, biomarkers en antisense therapieën bij Duchenne spierdystrofie. Van 2010 tot 2018 leidde hij de Bioinformatica onderzoeksgroep in dezelfde afdeling en specialiseerde hij zich in de analyse en integratie van hoog-dimensionele moleculaire data. Sinds 2018 is hij hoogleraar Bioinformatica en hoofd van het Centrum voor Moleculaire en Biomoleculaire Informatica (CMBI) aan het Radboud universitair medisch centrum.

Radboud Universiteit



EEN PERSOONLIJK VERHAAL

Een persoonlijk verhaal

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Bioinformatica aan de Radboud Universiteit/het Radboudumc op vrijdag 5 april 2019

door prof. dr. Peter-Bram 't Hoen

Opmaak en productie: Radboud Universiteit, Facilitair Bedrijf, Post & Print
Fotografie omslag: Bert Beelen

© Prof. dr. Peter-Bram 't Hoen, Nijmegen, 2019

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

INLEIDING



Figuur 1. Foto tijdens het 'Meet the professor' evenement, 31 mei 2018.

Afgelopen jaar bezocht ik een basisschool om een les te geven aan kinderen van groep 6. Dit gebeurde in het kader van de 95^e verjaardag van de universiteit. Met zo'n 95 andere hoogleraren gingen we in toga en op de fiets naar die basisscholen toe (Figuur 1). Het was een geweldige dag met tenminste twee verrassingen. 1. Mijn fietstocht beperkte zich tot een rondje over de campus. De sportieve uitdaging om de basisschool in Breedeweg, achter Groesbeek, bergop in 25 minuten te bereiken, was te groot en de organisatie regelde een taxibus; 2. In de klas, die zich goed voorbereid had en veel geleerd had over DNA, de drager van ons erfelijk materiaal, vertelde ik dat het DNA van ieder mens uniek is. Eén meisje stak aarzelend haar vinger op en zei: 'Maar meneer, die twee meisjes hebben hetzelfde DNA'. Ik had het niet eerder gezien, de meisjes zaten ook een eind uit elkaar, maar er

zat een eeneiige tweeling in de klas. Ik redde me uit deze netelige situatie door te zeggen dat we, met onderzoekers uit Leiden en Amsterdam hadden gevonden, dat zelfs het DNA van eeneiige tweelingen nog op een paar plaatsen verschilt, maar goed daar sta je dan. En toch bood het mij een bruggetje om te vertellen waarom die twee meisjes uniek zijn. En dat wil ik ook in deze lezing doen. Er is meer dan het DNA dat ons persoonlijke verhaal vertelt.

MIJN EIGEN PERSOONLIJKE VERHAAL

Maar laat ik beginnen met mijn eigen persoonlijke verhaal. Op een dag als deze vraag je je toch af hoe het zo is gekomen dat ik hier voor u sta om het ambt van hoogleraar in de bioinformatica te aanvaarden. In dit persoonlijke verhaal, wil ik enkele van de genetische en omgevingsfactoren die dit succes bepaalden, aanhalen.

Zoals bij zovelen begon de beroepskeuze bij een inspirerende leraar, in dit geval Peter de Groot, leraar scheikunde aan het Gemeentelijk Gymnasium in Hilversum. Hij wist de geïnteresseerde leerlingen intellectueel uit te dagen met extra stof over onder andere kwantummechanica. Toch heb ik nog lang voor de keuze gestaan of het een studie biologie, scheikunde of moleculaire levenswetenschappen moest worden. Ik vond plantjes determineren tijdens de nationale biologieolympiade best leuk, al was ik er niet goed in.

Het werd scheikunde, maar ik denk dat het uiteindelijk niet zoveel had uitgemaakt. Dat ik in mijn carrière via de biochemie, farmacochemie, biofarmaceutische wetenschappen en de genetica bij de bioinformatica ben uitgekomen, vertel ik graag aan aankomende studenten: een eenmaal ingeslagen richting hoeft niet de definitieve richting te zijn, en wat is er mooier dan je te blijven ontwikkelen in nieuwe richtingen? Multidisciplinair denken is in ieder geval een voordeel in de huidige wetenschap.

DE MAAKBAARHEID VAN HET LEVEN

De interesse in het ontrafelen van de beginselen van het leven staat sinds het begin van mijn studie scheikunde aan de Vrije Universiteit centraal. Het was daarom prachtig, al zullen niet alle aanwezige studenten van toen dat beamen, dat professor Gooijer bij zijn eerste college algemene chemie III begon met het lezen van psalm 8: 'Aanschouw ik uw hemel, het werk van uw vingers, de maan en de sterren, die Gij bereid hebt: wat is de mens dat Gij zijner gedenkt en het mensenkind dat Gij naar hem omziet?'. In dezelfde tijd bestudeerde ik met een groep anderen uit de kerk waarbij ik toen was aangesloten, onder leiding van ds. Van Harmelen het boek 'De dingen hebben hun geheim' van professor Van den Beukel, toen hoogleraar Natuurkunde te Delft. Dit pleidooi tegen het deterministische en dogmatische karakter van de wetenschap van de Verlichting maakte op mij diepe indruk. En inderdaad, er zijn nog zoveel geheimen in het leven die niet opgelost zijn: we ontdekken eigenlijk alleen nog maar meer raadsels, en iedere keer lijkt de biologie van het leven toch weer ingewikkelder in elkaar te zitten dan we daarvoor dachten. We hebben nu de beschikking over de zeer waardevolle CRISPR-Cas technologie. U heeft vast gehoord over de Chinese professor He Jiankui die vorig jaar claimde dat hij baby's met deze CRISPR-Cas technologie genetisch had veranderd, iets wat overigens op geen enkele manier wetenschappelijk bewezen is. Maar dit betekent niet dat we het leven zonder meer naar onze hand kunnen zetten. We hoeven momenteel niet bang te zijn voor designer baby's. Ik meen dat wij en de volgende generaties nog heel wat onderzoek moeten doen eer we de complexiteit van het menselijk leven zullen begrijpen.

PROTESTANTISME EN KATHOLICISME

Vanaf de Vrije Universiteit (VU), via de Universiteit Leiden, kwam deze protestantse jongen op deze, van oorsprong katholieke, universiteit terecht. In het introducerende gesprek met het college van bestuur, stelde de voorzitter, professor Wigboldus, mij al snel gerust met de mededeling dat hij ook uit een VU-nest afkomstig is, en dat de protestantse en katholieke normen en waarden dicht bij elkaar liggen, zo niet over elkaar heen vallen. Ik merk dat ook: hier aan de Nijmeegse universiteit is een calvinistisch arbeidsethos en plichtsgetrouwheid niet vreemd. De aandacht voor de mens achter de patiënt en voor de behandeling van een zieke in plaats van een ziekte, die ons universitair medisch centrum sinds de oprichting voor ogen heeft, vindt een basis in de christelijke normen en waarden, maar die normen en waarden worden net zo goed door protestanten, katholieken, anders- of niet-gelovigen onderschreven.

DE BIOINFORMATICA

Maar, laat ik verder gaan met mijn persoonlijke verhaal: hoe kwam ik nu in aanraking met de bioinformatica? Dat ik mij in de bioinformatica moest bekwamen, is min of meer uit nood geboren, in de tijd dat Excel nog maar 65.536 rijen en 256 kolommen aankon. Dit was in mijn postdoctoraat bij professor Johan den Dunnen, die altijd vooraan liep bij het in huis halen van nieuwe technologieën die steeds meer data konden genereren, meer dan Excel aankon. Johan liet het analyseren en interpreteren van die data graag aan anderen over. Een unieke kans die mij werd geboden om me verder te ontwikkelen als zelfstandig onderzoeker.

De bioinformatica is een redelijk recent volwassen geworden vakgebied. Het is moeilijk om een goede definitie van het vakgebied te geven. In mijn definitie omvat de bioinformatica de ontwikkeling en toepassing van computationele (computer) analysemethoden op biomedische data. Bioinformatica is ook een breed vakgebied. De bioinformatica waarmee mijn voorganger professor Gert Vriend zo succesvol is geweest, de structurele bioinformatica, beheers ik niet of nauwelijks. Ik houd me met name bezig met grote hoeveelheden biomedische data en de statistische kant van de bioinformatica.

De bioinformaticawetenschap staat niet op zichzelf, maar bevindt zich op het kruispunt tussen de levenswetenschappen, de computerwetenschappen en de wiskunde, en dan met name de statistiek. Je moet een soort manusje van alles zijn, of je zou ook kunnen zeggen een superman of superwoman. In feite bestaat er een continuüm tussen de bioinformatica en biostatistiek en is het moeilijk aan te geven waar de één begint en de ander ophoudt. Ik zie daarom uit naar een nauwe samenwerking met onze biostatistici. Het feit dat zij ingebed zijn in het Radboud Institute for Health Sciences en ik in het Radboud Institute for Molecular Life Sciences zal hiervoor geen belemmering zijn, al zou ik liever zien dat ik deel van beide instituten zou uitmaken, alsmede van meerdere van de 19 onderzoeksthema's die deze onderzoeksinstituten hebben gedefinieerd. Een multidisciplinair onderzoeker laat zich niet gemakkelijk in een hokje duwen.

Het belang van de bioinformatica en biostatistiek is in de laatste jaren toegenomen, omdat het biomedische onderzoek steeds meer data oplevert. Verschillende, recente onderwijsbezoeken hebben dit signaal ook afgegeven. Er moet meer aandacht zijn voor bioinformatica en biostatistiek in de curricula die studenten biomedische en levenswetenschappen volgen. Het is opmerkelijk dat in een curriculum als dat van moleculaire levenswetenschappen tot nu toe wel veel wiskundige onderwerpen zoals lineaire algebra en calculus gedoceerd worden, terwijl statistiek en bioinformatica ondergeschoven kindjes zijn. We zijn dit nu gelukkig aan het veranderen, en ook het aantal uren bioinformatica in het curriculum biomedische wetenschappen gaat vanaf het aankomende studiejaar flink toenemen. Bioinformatica-vaardigheden moeten in de huidige tijd tot

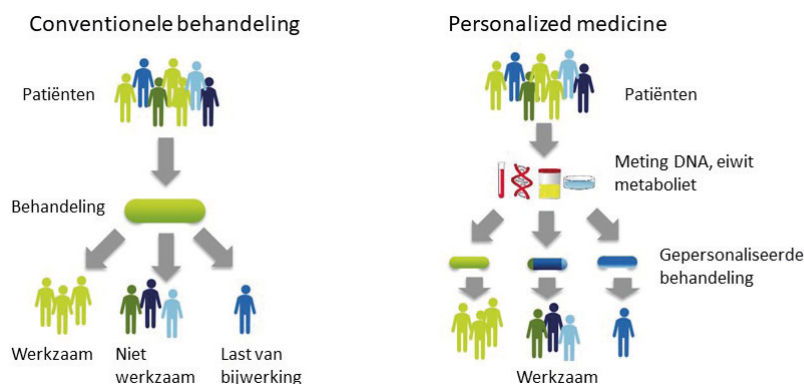
de basisvaardigheden van een biomedisch onderzoeker behoren: een analyse achter de computer met data die al beschikbaar zijn, kan soms maanden ploeteren in het lab voorkomen. Bovendien zien we dat de snelheid waarmee informatie beschikbaar komt in wetenschappelijke publicaties en in databases, zodanig toeneemt dat we dit als mensen niet meer bij kunnen houden. We hebben computers nodig die die kennis voor ons analyseren en interpreteren, iets waar mijn onderzoeksgroep aan het Leids Universitair Medisch Centrum een bijdrage aan heeft geleverd. De uitbreiding van het bioinformatica-onderwijs kan echter een taai proces zijn. Het vraagt om keuzes maken: leren we studenten om extra vaardigheden in het laboratorium aan te leren of om te leren programmeren? Voor de meer technisch ingevoerde toehoorders: leren we onze studenten om een *electrophoretic mobility shift assay* uit te voeren of doceren we hen hoe ze een R of python script kunnen schrijven, zodat zij bepaalde *data mining* en *machine learning* algoritmen kunnen toepassen?

Wanneer bioinformatica- en programmeervaardigheden tot de standaardbagage gaan horen, kan het Center for Molecular and Biomolecular Informatics (CMBI) waar ik sinds een jaar leiding aan geef, zich nog meer richten op het ontwikkelen van innovatieve analysemethoden. Echter, tot die tijd wordt op bioinformatici vaak een beroep om hulp gedaan bij problemen waarvoor al bestaande algoritmen beschikbaar zijn. Ik ben blij dat het Radboud Technology Center Bioinformatics, dat door collega Sander Bervoets vanuit het CMBI wordt gecoördineerd, deze verzoeken kan kanaliseren en de benodigde ondersteuning kan bieden. Met toegenomen basisvaardigheden zal het Technology Center in de toekomst meer als een hotel voor biomedische onderzoekers met een bioinformatica probleem kunnen functioneren dan als service organisatie.

BIG DATA EN 'PERSONALISED MEDICINE'

Binnen de bioinformatica richt ik mij op de analyse en interpretatie van grote en complexe datasets. In eerste instantie op moleculaire datasets, dat wil zeggen metingen aan DNA, RNA, eiwitten en metabolieten, maar in toenemende mate ook aan samengestelde datasets waarin moleculaire gegevens worden gekoppeld aan klinische gegevens en gegevens over bijvoorbeeld omgeving, voeding en levensstijl. Gegevens die samen het persoonlijke verhaal vertellen. Hieraan wordt vaak gerefereerd als een *big data* aanpak, hoewel de term *big data* nogal problematisch is: want *big* is een relatief begrip, terwijl data van beperkte omvang ook heel erg complex van structuur kan zijn. Zowel *big* als *small* data is goed voor bioinformatici.

De analyse van deze grootschalige gegevens is noodzakelijk voor het ontwikkelen en toepassen van geneesmiddelen en andere behandelingen die toegesneden zijn op het individu, het meenemen van het persoonlijke verhaal bij de keuze voor een behandeling. We noemen dit *personalised medicine* (Figuur 2). Personalised medicine was ook



Figuur 2. Een vergelijking tussen conventionele en gepersonaliseerde behandeling.

Gebaseerd op <https://chartpack.phrma.org>

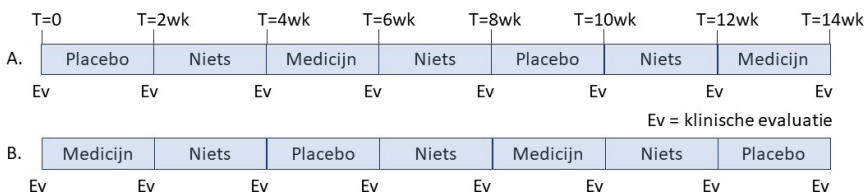
het onderwerp van mijn proefschrift, maar dit voerde ik uit in een tijd dat personalised medicine nog met name toekomstmuziek was. Nu is dat anders. Genetische DNA-profielen worden al ingezet, zij het op kleine schaal, voor de aanpassing van medicatie en het kiezen van de juiste behandelingsstrategie bij diverse soorten van kanker. Voor een kleine tweehonderd geneesmiddelen, inclusief medicijnen voor hoge bloeddruk en depressie, zijn er richtlijnen uitgevaardigd door de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), die stellen hoe dosering en medicijngebruik moet worden aangepast gegeven het DNA-profiel van de patiënt.¹ We gaan in de toekomst nog meer van dit soort farmacogenetische indicaties vinden. Aan de andere kant worden de bestaande richtlijnen en DNA-tests nog niet op grote schaal toegepast. In een recent door NWO goedgekeurd project gaan we bevorderen dat burgers waarvan al een DNA-profiel is bepaald, initiatief kunnen nemen om dat DNA-profiel zelf te delen met artsen en apothekers, zodat deze de dosering indien nodig kunnen aanpassen. In de behandeling van kanker wordt in toenemende mate het volledige DNA-profiel van de tumor bepaald en vergeleken met het gezonde weefsel van de patiënt. Deze vergelijking brengt in sommige gevallen veranderingen in het DNA, zogenaamde mutaties, aan het licht die leiden tot specifieke veranderingen in de cel die kunnen worden tegengegaan door toepassing van selectiefwerkende medicijnen, bijvoorbeeld immunotherapie.

In de komende jaren wil ik me richten op de ontwikkeling van computationele en statistische methoden die de toepassing van *personalised medicine* kunnen uitbreiden en verbeteren. Een aantal hordes die de grootschaliger toepassing van *personalised medicine* belemmeren, en manieren om die hordes te nemen, wil ik nu nader toelichten.

¹ <https://www.knmp.nl/producten/gebruiksrechr-g-standaard/medicatiebewaking-g-standaard/farmacogenetica>

1. De eerste horde betreft het grote aantal genetische variaties dat potentieel van belang is. Zoals we hier zitten, verschilt ons DNA op ruwweg 4-5 miljoen plaatsen van elkaar. Veel van die verschillen zullen niet van belang zijn voor gezondheid of ziekte, maar een groot aantal ook wel. Het blijkt heel moeilijk om in te zoomen op de varianten die er echt toe doen. Dat *personalised medicine* in de behandeling van kanker al relatief ver gevorderd is, heeft onder andere te maken met het feit dat je, door de vergelijking van normaal en kankerweefsel van dezelfde patiënt, gemakkelijker kunt inzoomen op de varianten die ziekten veroorzaken. Bij andere ziekten moeten we onze informatie met name krijgen uit de vergelijking van DNA- profielen van grote groepen patiënten en gezonde vrijwilligers. Helaas is al snel de wereldbevolking niet groot genoeg om een nauwkeurige en statistisch verantwoorde uitspraak te kunnen doen over de betrokkenheid van bepaalde varianten, zeker als het zeldzame ziektes betreft. In mijn onderzoek zal ik methoden ontwikkelen om de meest relevante van de 4-5 miljoen varianten te identificeren. Dit doe ik onder andere door de context van het orgaan of de weefsels die het meest relevant zijn voor het ziekteproces mee te nemen in onze voorspelmodellen. Niet elk gen is in elk weefsel actief. Bovendien kan één gen in twee verschillende weefsels twee verschillende eiwitten tot expressie brengen. We moeten af van het één gen, één eiwit-dogma. In de proteogenomics onderzoekslijn, die ik hier in het Radboudumc met mijn onderzoeker in opleiding (oio) Renée Salz ben gestart, ontwikkelen we methoden om beter te voorspellen welke varianten uit het DNA tot uitdrukking komen in de specifieke eiwitten die aanwezig zijn in de cellen of weefsels die relevant zijn voor het ziekteproces.
2. We moeten niet alleen kijken naar het DNA (de genen). Het persoonlijke verhaal is een samenspel van gen en omgeving. Je kunt een bepaalde variant bij je dragen die je gevoeligheid voor de ontwikkeling van longkanker vergroot, maar als je nooit gerookt hebt, is de kans dat je longkanker ontwikkelt toch klein. Er zijn grote populatieonderzoeken gaande waarin omgevingsfactoren zoals voeding, blootstelling aan giftige stoffen en ook levensstijl door middel van vragenlijsten in kaart worden gebracht. Omdat dit soort gegevens vaak incompleet en lastig te verzamelen zijn, wil ik in mijn onderzoek moleculaire profielen gaan gebruiken om de blootstelling aan deze omgevingsfactoren te kunnen schatten. Dit gaat dan om andere moleculaire profielen dan DNA-profielen: de RNA-, eiwit- en metabooliet-profielen. Ik wil de informatie op deze verschillende moleculaire niveaus samenbrengen met klinische gegevens in een voorspellend model, een soort van beslissboom: Heeft de patiënt deze symptomen? Zo ja, is het een vrouw? Zo ja, heeft zij deze specifieke DNA-varianten? Zo ja, wordt zij blootgesteld aan sigarettenrook? Dan is aanpak X waarschijnlijk de meest optimale behandeling. De ontwikkeling van de Nederlandse X-omics infrastructuur, geleid door collega professor Alain van Gool, waarin ik een leidende rol zal spelen in de analyse en integratie van deze verschillende typen moleculaire data, is hiervoor van groot belang.

3. Het meten van de effectiviteit van *personalised medicine* vergt een andere benadering dan de tot nu toe veel gebruikte dubbelblinde klinische studies waarin patiënten door het lot in een groep worden geplaatst die het medicijn ontvangt of een groep die een nep-medicijn (een placebo) ontvangt. Al in mijn LUMC-tijd werd ik geconfronteerd met de beperkingen van deze dubbelblinde, placebogecontroleerde trials, in het bijzonder voor zeldzame ziektes zoals de ziekte van Duchenne. Bij deze ziektes is het, door de zeldzaamheid van de ziekte, zelfs in internationaal verband heel lastig om een relatief homogene patiëntengroep te includeren in een klinisch onderzoek. In het Radboudumc is er goede ervaring opgedaan met zogenaamde N=1 trials (Figuur 3), onderzoeken waarin dezelfde patiënt afwisselend het medicijn of de placebo ontvangt.² Het toekomstig medisch onderzoek zal in toenemende mate neerkomen op het doen van N=1 trials en het nauwkeurig vastleggen van de effecten van behandelingen. Hiervoor is een systeem nodig waarin het persoonlijke verhaal van de patiënten die een zorginstelling binnenkomen, nauwkeurig, systematisch en op een veilige manier wordt vastgelegd, ook nadat zij het ziekenhuis weer hebben verlaten. Hiermee kunnen we uiteindelijk bouwen aan een zelflerend gezondheidssysteem. Met behulp van kunstmatige-intelligentietechnologie zullen we dan in de toekomst de beste behandeling voor de volgende patiënt die binnenkomt, kunnen voorspellen. Dus, een voorwaarde voor *personalised medicine* of persoonsgerichte zorg is ook een nauwe integratie van de drie kerntaken van een academisch ziekenhuis: zorg, onderwijs en onderzoek. Hoewel dit door vrijwel iedereen belangrijk wordt geacht, is deze integratie in ons Radboudumc mijns inziens nog onvoldoende in beleid vertaald en niet tot alle haarvaten van de organisatie doorgedrongen. Iedere patiënt die bij ons binnenkomt zou, wanneer de patiënt daar toestemming toe geeft, zo moeten kunnen deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek.



Figuur 3. Twee mogelijke toedieningsschema's in een N=1 trial.

4. Een laatste voorwaarde voor de ontwikkeling van *personalised medicine* is de beschikbaarheid van veel persoonlijke data van goede kwaliteit, en dan met name

² Stunnenberg, B.C. et al. JAMA 320: 2344-2352 (2018)

longitudinale data: dat wil zeggen data van metingen van dezelfde patiënt voor, tijdens en na behandeling; de patiënten volgen, ook jaren nadat zij in een ziekenhuis zijn geweest. De beschikbaarheid van persoonlijke gezondheidsgegevens is een groot probleem voor onderzoek, maar ook voor de zorgverlening. Het e-mailen van pdf-bestanden of, zelfs, het meenemen van op papier geprinte dossiers van de ene zorgverlener naar de andere is helaas nog dagelijkse praktijk. Het landelijke elektronisch patiëntendossier is er nooit gekomen vanwege zorgen over de privacy. Elke zorgverlener richt daarom zijn eigen patiëntenportaal op zijn eigen manier in, en een patiënt heeft straks zijn gezondheidsgegevens nog steeds verspreid over tien verschillende patiëntenportalen. Het is tijd om met vernieuwende privacy-garanderende systemen die persoonlijke gezondheidsgegevens op een slimme manier te kunnen koppelen. Professor Barend Mons zette mij op het spoor van de *Personal Health Train* om ook aan deze enorme uitdaging te werken, waarvoor dank. En zo kwam deze jongen, via de scheikunde, de biofarmacie, de genetica en de bioinformatica, ook in de medische informatica terecht. Met collega Kohlbacher uit Tübingen had ik het er laatst over waarom bioinformatici ook in de medische informatica lijken te worden gezogen. Dat is toe te schrijven aan een combinatie van de schaarste aan medisch informatici en het vermogen van bioinformatici om biomedische vragen om te zetten in ICT-oplossingen, inclusief de broodnodige vertaalslagen tussen medici en computerdeskundigen die daarbij nodig zijn. De *Personal Health Train*³ is een internationaal initiatief van academici en bedrijven om gezondheidsdata beter uitwisselbaar te maken. Het belang hiervan werd in november vorig jaar door minister Bruins voor Medische Zorg en Sport onderstreept. Ik citeer: 'Ik ga de validatie van decentrale informatieverzamelings technieken, zoals de *Personal Health Train*, in verschillende toepassingsgebieden stimuleren en daarbij de burger als databron toejuichen.' - einde citaat. Wij beogen de burgers in staat te stellen zelf de regie te voeren over hun eigen medisch dossier en inzicht te verlenen in zijn of haar gegevens aan zorgverleners of onderzoekers van zijn of haar keuze - of dat inzicht te ontzeggen natuurlijk. Dit leidt tot betere en efficiëntere zorg - zie het eerder gegeven voorbeeld waarbij de patiënt met de apotheek of huisarts zijn genetische paspoort deelt en op grond daarvan de medicatie wordt aangepast. Bovendien leidt het tot nieuwe onderzoeksmogelijkheden: de burger gaat zelf onderzoeksgegevens bijhouden en doet dit, bijvoorbeeld met behulp van *smartwatches*, met een veel hogere frequentie dan we ooit door visites van proefpersonen aan ons ziekenhuis kunnen bereiken. De *Personal Health Train* - een belangrijke bijdrage aan het adagium van het Radboudumc: 'persoonsgericht en innovatief'.

³ <http://www.personalhealthtrain.nl>

DE KOSTEN

Een discussie over *personalised medicine* is niet te voeren zonder een debat over de kosten. Het bepalen van een volledig DNA-profiel is snel goedkoper geworden maar kost nog altijd ongeveer 1000 euro. Een RNA- of eiwitprofiel een paar honderd euro. Wegen die op tegen de voordelen? Ik denk het uiteindelijk wel. Collega Terry Vrijenhoek van het UMC Utrecht rekende uit dat het bepalen van een volledig DNA-profiel een kostenreductie tot 80 procent kan betekenen omdat dit profiel in één keer veel andere testen vervangt, waardoor het diagnostische traject ook nog eens behoorlijk verkort wordt.⁴ Andere voorbeelden van kostenbesparingen zijn: het sneller selecteren of het sneller instellen van de dosis van een antidepressivum en het voorkomen van overbehandeling. Tegelijkertijd vergen de implementatie van genoemde moleculaire profilerings-technologieën en studies naar de kosteneffectiviteit ervan grote investeringen. Bovendien kosten gepersonaliseerde therapieën, zoals immunotherapie bij kanker, vaak heel veel geld, omdat de farmaceutische industrie de ontwikkeling van deze behandelingen moet terugverdienen op een relatief kleine groep patiënten. Een kosten-effectiviteitsafweging komt nu vaak achteraf, maar zou eigenlijk al in een vroeg stadium van het onderzoek moeten worden gemaakt, om te voorkomen dat behandelingen onbetaalbaar worden. Tegelijkertijd moeten we bij *personalised medicine* niet alleen aan dit soort dure therapieën denken.

EEN VOORBEELD VAN PERSONALISED MEDICINE

Een mooi voorbeeld vind ik de succesvolle OPTIMISTIC-studie, die geleid werd door professor Baziel van Engelen van de afdeling Neurologie van ons ziekenhuis. Deze studie werd gedaan bij patiënten met myotone spierdystrofie type I, een ernstige aandoening die, naast spierzwakte, wordt gekenmerkt door allerlei andere symptomen zoals vermoeidheid en vermindering in verstandelijke vermogens. In de OPTIMISTIC-studie⁵ werd niet een nieuw geneesmiddel getest, maar het effect van cognitieve gedragstherapie, een therapie die erop gericht is om de patiënt beter te leren omgaan met zijn of haar ziekte. De behandelaar als lifestyle coach. Deze therapie had een significant, positief effect op de vermoeidheid en de sociale participatie van de deelnemers, naast een gewenste toename in afgelegde afstand in de 6-minuten-looptest. Ook deze therapie was gepersonaliseerd: bij het eerste consult werd uitgezocht waar de patiënt het meest mee geholpen zou zijn. Tegelijkertijd liet deze studie een enorme variatie in respons zien. Waar, over het geheel genomen, patiënten gebaat waren bij de toegepaste cognitieve gedragstherapie, waren er ook patiënten die geen of een averechts effect lieten zien. Ik ben daarom blij dat ik met collega Van Engelen en collega Glennon een nieuw, interna-

⁴ Vrijenhoek, T. *et al.* Eur J Hum Genet 26: 1566-1571 (2018)

⁵ Okkersen, K. *et al.* Lancet Neurol 17: 671-680 (2018)

tionaal onderzoekstraject kan starten om beter te begrijpen waarom de ene patiënt wel reageert en de andere niet. We zullen dit doen door te kijken naar moleculaire profielen in het bloed en daarin tegelijkertijd aangrijpingspunten proberen te vinden voor bestaande generieke medicijnen die de respons op cognitieve gedragstherapie versterken of nabootsen.

WELKE GEGEVENS ZIJN RELEVANT?

Maar, hoor ik al criticasters zeggen, we kunnen toch niet alles vastleggen en alles meten? Nu is de dokter al zoveel tijd kwijt met het bijhouden van gegevens in allerlei elektronische systemen. Tijdens het recent door het Radboud Institute for Health Sciences georganiseerde symposium *Big data, better healthcare?* verwoordde een arts het als volgt: 'Ik heb soms een sterk 'niet-pluisgevoel' en dat vormt een belangrijke basis voor het opstellen van een diagnostisch of behandelplan. Kunnen we dit gevoel ook objectief meten?' Mijn antwoord zou zijn: 'Ja.' Het is echter de vraag of we hiervoor wel de juiste dingen meten en vastleggen. Een belangrijk onderwerp van onderzoek waaraan ik zou willen bijdragen. Ik verwacht dat de moleculaire profielen waar ik zojuist over sprak, in veel gevallen het 'niet-pluisgevoel' zullen reflecteren.

Leggen we wel de juiste dingen vast? Deze vraag moet ook gezien worden vanuit een patiëntperspectief. Elizabeth Vroom, voorzitter van het Duchenne Parent Project, liet mij als eerste zien dat de uitkomstmaten die onderzoekers of artsen verzinnen, niet altijd het meest relevant zijn voor een patiënt. Het vermogen om te lopen (zoals gemeten door de 6-minuten-looptest die in klinische trials de gouden standaard is) is voor patiënten met Duchenne spierziekte in het algemeen ondergeschikt aan het vermogen om een computer te bedienen. Daarnaast zullen niet alle patiënten dezelfde kwaliteit-van-leven-parameters even belangrijk vinden: ook dit is onderdeel van het persoonlijke verhaal van de patiënt. Het is daarom een goede ontwikkeling dat patiënten in toenemende mate betrokken zijn bij het ontwerp van klinische studies en invloed kunnen uitoefenen op de preklinische wetenschapsagenda.

VASTLEGGING VAN ONDERZOEK

Naast de vraag: 'Leggen we wel de goede dingen vast?', moeten we ons ook de vraag stellen: 'Leggen we de dingen op de goede manier vast?'. Het antwoord is: 'Nee'. Zowel in het onderzoek als in de zorg leidt dit tot problemen. In het wetenschappelijk onderzoek blijkt het heel lastig om de resultaten van andere onderzoekers te reproduceren. Professor John Ioannidis van de Stanford universiteit gaf in zijn zeer invloedrijke artikel uit 2005 een aantal redenen waarom de meeste conclusies die gepubliceerd worden in de

medische literatuur onjuist zijn.⁶ Eén van de redenen hiervoor is dat de methodes waarmee resultaten zijn behaald en de condities waaronder de data zijn verzameld onvoldoende nauwkeurig zijn vastgelegd. In het bioinformaticaonderzoek hebben we, wereldwijd, de laatste jaren grote stappen gezet om de transparantie en reproduceerbaarheid van ons onderzoek te vergroten. In toenemende mate publiceren we onze analysemethoden en computercode in publieke, online voorzieningen zoals github.⁷ De zogenaamde FAIR-principes,⁸ voor *Findable* (vindbare), *Accessible* (toegankelijke), *Interoperable* (uitwisselbare) en *Reusable* (herbruikbare) data en methoden, ontstaan tijdens een door collega professor Barend Mons georganiseerde workshop in Leiden, zijn inmiddels wereldwijd geadopteerd en waren zelfs onderwerp van gesprek in de G20-top in Hangzhou, China (2016). Hoewel het een hels karwei is, proberen we te voldoen aan de richtlijnen voor FAIR-datamanagement, zodat de enorme hoeveelheid data die we met z'n allen genereren optimaal gebruikt kunnen worden in het onderzoek. Voor de onderzoekers onder ons: de uitrol van een *Digital Research Environment* in het Radboudumc, waar ik mede leiding aan geef, moet u ook zien in dit kader: een omgeving die transparant en FAIR datamanagement ondersteunt.

CONCLUSIE

Met bovenstaande voorbeelden heb ik aangegeven dat biomedisch onderzoek en het onderzoek naar *personalised medicine* in het bijzonder, nog meer dan in het verleden, een multidisciplinair proces is waarin veel partijen, basale en klinische onderzoekers, bedrijfsleven en patiënten, participeren. Een proces waarin ik graag mijn steentje zal bijdragen door over de grenzen van vakgebieden, onderzoeksgroepen en instellingen heen te kijken.

WOORD VAN DANK

Op een dag als deze past grote dankbaarheid. Allereerst dank aan het college van bestuur van de Radboud universiteit, de raad van bestuur van het Radboudumc, de directie van het Radboud Institute for Molecular Life Sciences voor het in mij gestelde vertrouwen en de geboden kansen om bij te dragen aan het onderzoek in de bioinformatica.

Mijn promotoren en copromotoren, Theo van Berkel, Martin Bijsterbosch, Nico Vermeulen en Jan Commandeur, wil ik bedanken dat zij mij op het pad hebben gezet van *personalised medicine* en mij hebben begeleid bij mijn eerste stappen in de wetenschap, het publiceren en presenteren.

⁶ Ioannidis, J.P. PLoS Med 2: e124 (2005)

⁷ www.github.com

⁸ www.force11.org/group/fairgroup/fairprinciples

Collega Den Dunnen, beste Johan. Jij hebt me alle vrijheid gegeven om mezelf te ontwikkelen en me tegelijkertijd te voorzien van een overvloed aan briljante ideeën, waarvan ik er een paar succesvol kon opvolgen. Dank daarvoor.

Collega Van Ommen, beste Gertjan. Veel heb ik te danken aan de manier waarop jij mij internationaal hebt gepositioneerd, of misschien wel gelanceerd. Je waarschuwde me soms terecht voor het gevaar met een driewieler in een formule 1-race terecht te komen. Ik heb dat niet altijd kunnen voorkomen. Maar op het moment dat de race een achteruitrijdrace wordt, kan je toch ineens in je driewieler-dafje een voorsprong hebben. Er is weinig plaats voor generalisten tegenwoordig. Maar jij hebt me laten zien dat je met een 'Focus on everything' toch succesvol kan zijn. Daarnaast hebben we ook beiden muzikale hobby's, zij het dat jij als muzikrecensent je met heel andere muziek bezig hield dan ik als organist. Het is voor ons een geweldige uitlaatklep.

Collega Van der Maarel, beste Silvere. Van jou heb ik geleerd om strategisch te opereren in het ingewikkelde krachtenveld van een academisch ziekenhuis. Ik waardeer het enorm dat je me bij veel zaken in vertrouwen hebt genomen.

I would like to thank all my former colleagues for their excellent work. Without your input and efforts, I would not have been able to stand her today.

My current colleagues in CMBI gave me a warm welcome. You have been very cooperative from the start and I am sure that we are going to achieve a lot in the future. As an organist, I also view the CMBI as an organ with many different sounds. Only by properly combining these sounds, we will be able to play music that will excite and inspire people. Or the CMBI as a chamber choir, in which the individual singers have to stay tuned in order to make beautiful music. In the choir conductor lessons that Monique Schendelaar gave me, she always stressed that I should be continuously inviting the people to sing at their best, but not to sing myself, because that makes it impossible to judge the sound of the choir. So, if I fall in the trap of singing too much myself, please remind me gently of this lecture. Collega Vriend, beste Gert, dank voor de manier waarop en het vertrouwen waarmee je jouw afdeling aan mij hebt overgedragen. Collega Huijnen, beste Martijn, het is fijn dat wij elkaar scherp kunnen houden. Beste Barbara van Kampen, mijn steun en toeverlaat die alles in het CMBI soepel laat draaien. Het zal in de naam zitten. In het LUMC kon ik op Babs (Barbara) op eenzelfde wijze altijd een beroep doen. Dank daarvoor.

Ik zeg dank aan alle subsidiegevers die mijn onderzoek hebben ondersteund. Het Duchenne Parent Project en Prinses Beatrix Spierfonds wil ik echter in het bijzonder noemen. Jullie waren de eersten die mijn onderzoek hebben gesubsidieerd en waren daar-

mee bepalend voor mijn verdere wetenschappelijke carrière, omdat het succes van een wetenschapper grotendeels wordt afgelezen aan haar of zijn vermogen om fondsen te verwerven, naast de wetenschappelijke publicaties. Met een overheid die structureel te weinig geld aan wetenschappelijk onderzoek uitgeeft, is ondersteuning door fondsen zoals die van jullie onontbeerlijk.

Ik beloofde aan het begin dat ik nog zou terugkomen op de genetische factoren die ik heb meegekregen en waarvoor ik graag mijn vader en moeder wil bedanken. Pap, van jou heb ik het inzicht in getallen meegekregen en dat komt me nog dagelijks van pas. Het instinct passend bij een registeraccountant dat dingen niet kloppen zonder dat je ze zelfs maar hoeft na te rekenen, lijkt ik van jou te hebben geërfd, soms tot grote frustratie van mijn medewerkers. De verzuchting: 'PB is always right', heb ik meerdere malen moeten aanhoren, maar die is natuurlijk niet altijd waar. Mam, aan jou heb ik een groot deel van mijn sociale vaardigheden te danken. Het oprecht aandacht schenken aan anderen en het klaar staan voor anderen is ook de basis voor wetenschappelijk succes in een wetenschappelijk klimaat waarin eenlingen het niet redden maar goede wetenschap eigenlijk altijd in samenwerkingsverband gebeurt. Of dit allemaal genetisch is, ik zou het niet durven zeggen. Ook dit is waarschijnlijk een samenspel tussen genetische factoren en opvoeding. Des te groter mijn dank hiervoor en ik hoop een aantal van deze eigenschappen ook weer door te geven aan onze kinderen, Jiska, Tirza en Ruben.

De eerste reactie van Tirza toen ze mij op een foto zag bij mijn eerste academische plechtigheid in toga was: 'Papa is een tovenaar'. Maar, papa is geen tovenaar; hij zal geen wonderen verrichten, maar hij gaat proberen hier aan het Radboudumc een steentje bij te dragen aan het beter maken van patiënten.

Caroline, mijn laatste woord van dank is voor jou, omdat je mij ondersteunt in alle ups en downs die een wetenschappelijke carrière kenmerken. En dit alles naast je eigen, mooie carrière. Samen runnen we, soms met wat kunst en vliegwerk, een mooi gezin. Het is fijn dat we samen zorg kunnen dragen voor onze kinderen. Dat er daarvoor naast een mammadag ook een pappadag nodig is, kwam voor de raad van bestuur hier wel als een verrassing. Eén dag thuis werken, dat was bespreekbaar, maar een vierdaagse werkweek, dat leek wel een aardverschuiving. Het is heerlijk om op zo'n vrije maandag met Ruben door het bos te kunnen struinen. Dat er dan, op een prachtig uitzichtpunt boven de rivier, nog wel een telefoontje van collega Wessels tussendoor komt, is heus geen probleem. Ik hoop er ook zoveel mogelijk voor de kinderen te kunnen zijn door het reizen te beperken. De CO₂-*fingerprint* van al onze wetenschappelijke congressen is sowieso een punt van zorg, als we denken aan de toekomstige generaties. Met alle innovatieve ICT-hulpmiddelen en virtual-realitytechnieken moet dat toch anders kunnen.

Caroline, we geven elkaar de ruimte en springen voor elkaar in de bres wanneer nodig.
Bovenal, we houden van elkaar en doen al deze dingen uit liefde voor elkaar.

Ik heb gezegd.

